E

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 85

CONSIDÉRATIONS

SUR LE CALCIUM DANS L'ORGANISME

PARTICULIÈREMENT PENDANT LA GESTATION

EFFET DES RAYONS ULTRAVIOLETS SUR LA CALCÉMIE

(ESSAI EXPÉRIMENTAL)

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE PHYSIOLOGIE
ET DE CHIMIE BIOLOGIQUE

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 24 Juillet 1924

PAR

Jean REVERDY

Né à Béziers (Hérault), le 26 Mai 1896.

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER (N° 1 CONCOURS 1922)
ANCIEN AIDE D'ANATOMIE (CONCOURS 1921)
AIDE-PRÉPARATEUR DE PHYSIOLOGIE (CONCOURS 1923)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse (*Assesseurs*)

GILIS, professeur, *Président*.
VALLOIS, professeur.
DERRIEN p ofesseur.
HEDON (Louis), agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1924

CONSIDÉRATIONS

SUR LE CALCIUM DANS L'ORGANISME

PARTICULIÈREMENT PENDANT LA GESTATION

Effet des Rayons ultraviolets sur la Calcémie

(ESSAI EXPÉRIMENTAL)

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 85

CONSIDÉRATIONS
SUR LE CALCIUM DANS L'ORGANISME
PARTICULIÈREMENT PENDANT LA GESTATION

EFFET DES RAYONS ULTRAVIOLETS SUR LA CALCÉMIE

(ESSAI EXPÉRIMENTAL)

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE PHYSIOLOGIE
ET DE CHIMIE BIOLOGIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 24 Juillet 1924

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

Jean REVERDY

Né à Béziers (Hérault), le 26 Mai 1896.

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER (N° 1 CONCOURS 1922)
ANCIEN AIDE D'ANATOMIE (CONCOURS 1921)
AIDE-PRÉPARATEUR DE PHYSIOLOGIE (CONCOURS 1923)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse (*Assesseurs*)

- GILIS, professeur, *Président*.
- VALLOIS, professeur.
- DERRIEN professeur.
- HEDON (Louis), agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	Ch. HEDON.
Chimie biologique et et médicale	DERRIEN.
Physique médicale	PECH.
Botanique et histoire naturelles médicales	N...
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Clinique médicale	DUCAMP. VEDEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE, *assesseur*. ESTOR.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZ(èE, *doyen*.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	LEENHARDT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MASSABUAU.
Clinique gynécologique	De ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Accouchements (ch. de c.)	P. DELMAS.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET

Professeurs Honoraires:
MM. RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET et GRANEL

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Clinique propépeudique de chirurgie	RICHE.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HEDON.
Chimie appliquée à la clinique	FLORENCE.
Médecine opératoire	N. :
Pathologie externe	ETIENNE.
Pathologie chirurgicale et expérimentale	LAPEYRE.
Accouchements	P. DELMAS, prof.
Pathologie médicale	CARRIEU.
Histoire naturelle médicale	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Hydrologie et climatologie	GIRAUD.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Clinique des maladies des vieillards	BOUDET.
Stomatologie	Dr WATON.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. MARGAROT. GIRAUD. BOUDET. CARRIEU.	Anatomie	J. DELMAS.
		Chimie	FLORENCE.
		Histologie	TURCHINI.
		Histoire natur	GALAVIELLE. CABANNES.
Chirurgie	MM. RICHE. ETIENNE. LAPEYRE.	Physique	LAMARQUE.
		Physiologie	L. HEDON.
Ophtalmologie	VILLARD.		

Examinateurs de la thèse:

MM. GILIS, prof. *président.* | MM. DERRIEN, agrégé.
VALLOIS, professeur. | HEDON (Louis), agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et quelle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

GEORGES REVERDY

MORT GLORIEUSEMENT A GERBEVILLERS

LE 30 AOUT 1914

J. REVERDY.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA NOUVELLE FAMILLE

J. REVERDY.

AVANT-PROPOS

Au début de notre travail, nous exprimons à nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux notre reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont donné et la bienveillance avec laquelle ils nous ont toujours accueilli.

Nous prions Monsieur le Professeur Gilis d'agréer l'hommage de notre gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre thèse.

Nous remercions également Monsieur le Professeur Derrien qui nous a fourni l'idée de notre étude expérimentale et nous a aidé de ses conseils; Monsieur le Professeur Vallois, à qui nous exprimons notre respectueuse affection; Monsieur le Professeur agrégé Louis Hédon, et Monsieur le Professeur Hédon, qui ont mis leur laboratoire à notre entière disposition et que nous n'avons jamais consultés en vain.

Merci, enfin, à Messieurs les Chefs de travaux Cristol et Pietri et à Monsieur Vabre, préparateur technique du laboratoire de chimie, pour l'amabilité avec laquelle ils ont toujours accueilli nos demandes de renseignements.

CONSIDÉRATIONS
SUR LE CALCIUM DANS L'ORGANISME
PARTICULIÈREMENT PENDANT LA GESTATION
EFFET DES RAYONS ULTRAVIOLETS SUR LA CALCÉMIE
(ESSAI EXPÉRIMENTAL)

INTRODUCTION

Nous avons voulu étudier, dans notre thèse, l'influence des rayons ultra-violets sur la teneur en calcium du sérum sanguin pendant la gestation, chez la lapine.

L'heureux effet de ces radiations sur la calcémie des rachitiques et des enfants spasmophiles faisant espérer des résultats analogues sur la tétanie ou l'ostéomalacie qui apparaissent à l'occasion de la grossesse, nous avons voulu étudier l'influence des rayons ultra-violets d'abord sur la calcémie de la grossesse normale.

Mais, avant d'entreprendre cette étude expérimentale, nous avons dû rechercher les diverses méthodes de dosage du calcium sérique et les chiffres trouvés pour la période gravidique, soit dans l'espèce animale, soit chez la femme.

Enfin, ces chiffres nous paraissent plus instructifs si l'on connaît au préalable le taux normal du calcium sérique chez la femme, en dehors de la gestation, chez l'adulte mâle ou femelle, ou aux premières périodes de la vie, bien

plus intéressants encore si l'on envisage non seulement le calcium circulant dans le sang, mais le cycle complet du calcium à travers tout l'organisme, nous avons cru bon de rappeler tout d'abord quel est le métabolisme du calcium et son rôle physiologique.

Plan

Voici, donc, le plan de notre thèse:

Première partie:

Métabolisme calcique en général, — chez l'adulte, — chez l'enfant, — pendant la gestation (nous avons insisté particulièrement sur ce dernier cas); — taux de la calcémie dans ces trois cas, — particulièrement pendant la gestation. — Rôle physiologique du calcium. — Troubles du métabolisme calcique et rachitisme, ostéomalacie, tétanie; — influence des rayons ultra-violets dans rachitisme et tétanie.

Deuxième partie:

Méthodes de dosage du calcium sérique.

Troisième partie:

Exposé de notre expérimentation.

PREMIÈRE PARTIE

Considérations générales

Le calcium existe dans tous les êtres vivants : il constitue surtout les tissus de soutien ; rare dans les graines et dans les noyaux cellulaires, il prédomine dans les parties foliacées et les protoplasmas (c'est l'inverse pour le magnésium). Chez les vertébrés, il constitue la majeure partie du squelette.

Formes sous lesquelles le calcium se présente dans l'organisme humain [1]

Le calcium s'y présente sous des états variés qui sont : 1° des combinaisons salines solubles ou insolubles (phosphates, carbonates, bicarbonates, chlorures, sulfates, lactates, etc.). Ce groupe est quantitativement le plus important, puisqu'il comprend les sels de chaux du squelette ; 2° un état ionisé bivalent, qui a un rôle physiologique important ; 3° des combinaisons organiques (albuminates dissociables par les moyens énergiques» ; des combinaisons où le calcium est entièrement dissimulé : ces dernières combinaisons représentant une partie minime du Ca organique.

Origine du calcium de l'organisme

Il nous est fourni par les aliments. Dans les tableaux [2]

---

[1] Voir la bibliographie, page 59.

indiquant la teneur en Ca des principaux aliments, on voit que tous en contiennent et que la teneur la plus forte revient au lait, notamment au lait de vache, peu après lui au jaune d'œuf. Les fruits et les légumes sont très riches aussi en Ca, beaucoup plus que la viande. Le vin contient du Ca, l'eau également. Vu les quantités respectives de ces aliments ou de ces boissons qui composent un régime normal d'adulte, on peut dire que l'alimentation végétale fournit à l'homme la moitié du Ca qui lui est nécessaire. Même, des expériences faites sur des sujets normaux ont montré que le Ca des légumes peut entièrement suffire aux besoins de l'organisme (3). Mais, normalement, l'eau de boisson participe à la formation de nos tissus par ses sels minéraux, au moins dans certaines conditions chez l'adulte et, dans tous les cas, au cours de la période de développement des jeunes animaux (4). Boussingault, entre autres, l'a démontré par une expérience sur le porc (5).

Etat du calcium dans les aliments

Les végétaux renferment le Ca à l'état organique latent et sous-forme de sels à acide organique (carbonates principalement).

L'alimentation carnée nous fournit la chaux sous les mêmes formes où nous l'avons vue se présenter dans l'organisme humain.

Dans l'eau, c'est surtout du CO^3Ca qu'on trouve (0 gr. 075 — 0 gr. 175 0/00 dans une bonne eau potable.)

Métabolisme du calcium

Difficulté de son étude. — L'étude en est fort délicate, car, pour connaître le cycle du Ca, il faut doser tout le Ca ingéré et tout le Ca éliminé par un même individu. Or,

tous nos aliments renferment du Ca, nos boissons elles-mêmes, à un taux très variable. Quant au Ca éliminé, il faut le doser et dans l'urine et dans les fèces. L'élimination se fait par la voie intestinale, par le rein, un peu par les productions épidermiques et, temporairement, par la sécrétion lactée. C'est par l'intestin qu'est éliminée la majeure partie du Ca ingéré. Une alimentation végétarienne augmente l'élimination du Ca par l'intestin, un régime carné rend la calciurie plus notable (1). Il n'y a aucun parallélisme entre le taux des éliminations calciques, intestinale et urinaire, et l'étude de la calciurie seule est « trompeuse » (6).

Dosage du Ca alimentaire, du Ca urinaire et enfin du Ca rejeté par l'intestin, telle est la condition nécessaire pour établir un bilan du Ca. Des renseignements complémentaires seront fournis par le dosage du Ca dans le sang ou les diverses humeurs de l'organisme.

Ration calcique

La ration calcique journalière indispensable, variant suivant les besoins en chaux du sujet, sera différente chez l'homme adulte, chez l'enfant ou chez la femme gravide. D'autre part, elle variera suivant qu'agiront plus ou moins les nombreux facteurs favorisants de l'assimilation calcique.

Facteurs de l'assimilation calcique

On les connaît mal. On sait cependant que la *solubilité des composés calciques* rend leur assimilation plus aisée. Le Ca en petite quantité et dilué dans beaucoup d'eau est presque toujours résorbé par l'estomac (7). Les races qui vivent sur les terrains riches en matières minérales facilement solubles absorberaient mieux le Ca et seraient plus

vigoureuses, tandis que les animaux et les hommes des contrées granitiques seraient de plus petite taille ([8]). « Si un régime végétarien accroît l'élimination du Ca par les fèces, c'est parce qu'il favorise la formation dans l'intestin de sels de Ca insolubles, véritables corps inertes qui ne participent pas aux actes du métabolisme calcique. Au contraire, une alimentation carnée, qui est acide, détermine la formation de combinaisons solubles qui seront résorbées par l'intestin. Les sécrétions intestinales n'agissent pas autrement : la proportion du Ca urinaire s'élève, en effet, en cas d'hyperacidité et diminue en cas d'hypoacidité des sécrétions. La seule adjonctions de NaCl aux aliments augmente l'élimination urinaire du Ca à cause, sans doute, de l'hyperacidité gastrique qu'entraîne le NaCl ingéré. » ([1]). L'usage régulier du sel de cuisine est le meilleur moyen de dissoudre la chaux de l'alimentation ([7]).

Mais si la résorption des composés solubles est plus prompte, leur action est moins durable que celle des composés insolubles. A. Gautier a montré que l'addition de sels solubles de chaux à l'alimentation de jeunes animaux, ne favorise pas la fixation de chaux dans leur squelette. Cela n'est pas vrai dans tous les cas, et l'expérience de Boussingault ([5]) nous l'a déjà fait entrevoir. Cette expérience a démontré que, dans le cas particulier où l'animal est entièrement privé de chaux alimentaire, cette base s'assimile, alors même qu'elle arrive uniquement sous forme de sels minéraux dissous dans l'eau.

L'action des composés solubles est, à coup sûr, fugace s'ils sont introduits brutalement dans la circulation par la voie parentérale ([12]), quel que soit le composé injecté.

L'insolubilité des composés calciques rend leur assimilation très difficile, mais non impossible. « Les lois de la

physico-chimie montrent qu'il peut se fixer des ions Ca libres sur les colloïdes intestinaux au premier rang desquels nous trouvons les substances albuminoïdes » (1). En fait l'addition de phosphate tricalcique à l'alimentation est au moins inutile. Ce sel passe en nature dans les fèces, sans être absorbé par l'intestin (Paquelin et Jolly). L'organisme à l'état de jeûne ne peut équilibrer ses échanges avec du Ca médicamenteux (6).

C'est aux *composés calciques organiques* qu'il faut recourir, si l'on veut obtenir une bonne assimilation du Ca. A. Gautier a montré que l'absorption du Ca est de beaucoup la meilleure si la chaux est offerte à l'animal sous forme de composés organiques, comme il en est dans le lait, le pain, les légumes, etc. Le lait est un des principaux facteurs de l'alimentation en chaux (7) (c'est le seul chez le nourrisson). Déjà le Ca des légumes semble moins bien assimilable que celui du lait, au moins pour des enfants de 3 à 14 ans (9) (et, cependant, nous avons vu qu'il peut suffire en certains cas, entièrement au besoin de chaux de l'organisme).

L'*état colloïdal* des composés organiques est sans doute un facteur pouvant influencer favorablement l'assimilation du Ca ; de même l'état d'extrême division des sels calciques insolubles la favorise : ainsi le bilan calcique a été favorisé chez deux chèvres, en période de lactation, par l'ingestion de phosphate tricalcique sous forme d'un précipité très divisé, incorporé dans une pâte d'amidon (10).

Parmi les facteurs de l'assimilation calcique, signalons le *système nerveux végétatif : l'équilibre* vago-sympathique semble reposer sur la concentration variable des ions Ca. Il y aurait hypocalcémie dans les états vagotoniques ; au contraire, la calcémie serait forte dans les états végétatifs. Ces fait sont, d'ailleurs, contestés.

L'intervention de certaines glandes endocrines est plus probable.

« On a dit que *la surrénale* intervenait dans les processus qui assurent la circulation et la fixation du Ca pendant la gestation; le fait n'est établi ni pendant la gestation, ni hors de la gestation; tout au plus pourrait-on dire que certaines acromégalies gravidiques ont été améliorées par l'adrénaline, comme aussi certains cas d'ostéomalacie (dont deux concernant des femmes en état de gestation). Mais, d'un simple résultat thérapeutique, il n'est pas sage de conclure à un effet physiologique. » (Vignes, p. 129) (11).

D'après certains auteurs, l'adrénaline accélèrerait la consolidation des fractures. Stoltz a incriminé les surrénales dans la pathogénie du rachitisme.

D'autres ont incriminé *l'hypophyse* (lobe antérieur) dans la pathogénie de cette maladie. L'insuffisance hypophysaire doit empêcher le Ca de se fixer sur les os (12). Les travaux de Boutier et Mestrézat donnent à penser qu'une suractivité hypophysaire est susceptible de contribuer, en général, à mobiliser dans le sang les réserves minérales des tissus. Il doit en être de même au cours de la gestation.

Le *corps thyroïde* paraît jouer un rôle plus marqué dans le métabolisme du Ca. D'après Marie Parhon, les tissus éprouveraient au cours du traitement thyroïdien une perte de Ca qui augmente avec la dose administrée (13). Selon le même auteur, il y aurait, au bout d'un an, chez l'agneau thyroïdectomisé, une diminution des deux tiers du Ca sanguin (14). Mais, pour d'autres auteurs, le rôle du corps thyroïde serait exactement inverse; l'ingestion de doses faibles et répétées de corps thyroïde hâterait la calcification des os, le suc thyroïdien favoriserait la consolidation

du cal. Chez les myxœdémateux, la calcification est faible, le squelette petit. Chez les descendants de lapins thyroïdectomisés, les os montreraient des lésions analogues à celles du rachitisme humain ([15]). Quant aux rapports entre le corps thyroïde et le Ca pendant la gestation, il n'existe aucune donnée permettant de rattacher les mobilisations gravidiques de la chaux à l'activité thyroïdienne ([11]).

Le *thymus* aurait une action favorisante sur l'assimilation calcique. Plusieurs séries d'expériences sur de petits chats, de jeunes chiens ou de jeunes cobayes, ont montré qu'après la thymectomie les os se développent mal et incomplètement; les os du jeune chien deviennent pauvres en Ca, flexibles et anormalement fragiles; l'organisme s'est appauvri en sels de chaux ([1], p. 328). L'état général lui-même est devenu défectueux et l'animal reste nain.

Quant aux *parathyroïdes*, la parathyroïdectomie provoque l'hypocalcémie ([16]) et retarde l'ossification des animaux en voie de croissance. Chez le jeune chat, elle ralentit la consolidation des fractures. Toutefois, chez l'animal adulte, elle a peu ou point d'action sur la formation du cal. L'opothérapie parathyroïdienne semble favoriser l'ossification de l'animal jeune, mais nullement celle de l'adulte.

On a aussi attribué un rôle dans l'assimilation calcique à la partie endocrine des *glandes génitales*. D'après Adler, chez des lapines castrées et des femmes castrées, ménopausées ou aménorrhéiques, la calcémie serait anormalement basse. Malamud et Mazocco ont trouvé la calcémie diminuée chez des femmes ménopausées. Blair-Bell a décrit un cycle menstruel du Ca, que d'autres auteurs n'ont pas retrouvé. (Bibl. *in* Weil et Guillaumin). D'autre part, on a attribué l'ostéomalacie à une hyperovarie, mais Cramer

pense que le fonctionnement exagéré de l'ovaire ne cause pas la maladie: il en exagère seulement les phénomènes.

Si l'une des glandes vasculaires, que nous venons d'énumérer vient à être déficiente, peut-elle être suppléée par les autres dans sa fonction calcique? Soli a fait une intéressante expérience: des œufs de poules thymectomisées étaient, une à trois semaines après l'opération, dénués de coquille calcaire, ou bien la coquille était pauvre en Ca, mais, au bout de quelque temps, ces animaux acquirent à nouveau la propriété de donner des œufs à coquille normale. S'agit-il d'un phénomène de suppléance par les glandes morphogènes conservées?

On a fait encore intervenir en faveur de l'assimilation calcique les *vitamines*. Les vitamines jouiraient de propriétés préventives et curatives à l'égard des troubles du métabolisme calcique qu'on observe dans le rachitisme. Mais quelle est la vitamine efficace? On n'a finalement reconnu d'action qu'à la vitamine A liposoluble. Encore faut-il faire des réserves, car il est maintenant prouvé par les expériences de Hess, Mac Cann et Pappenheimer, etc., que la vitamine A ne protège pas les rats contre le rachitisme expérimental; que, d'autre part, les rats soumis à un régime privé de vitamine A ne contractent pas le rachitisme et qu'enfin le facteur antirachitique, celui-là réellement préservatif et curatif, contenu dans l'huile de foie de morue, n'est pas une vitamine.

Ce qui importerait pour une bonne assimilation calcique, c'est plutôt un *rapport optimum entre le Ca et le P*, que la quantité absolue de l'une ou de ces deux substances. En effet, le lait de vache contient neuf fois plus de phosphore et quatre fois plus de Ca que le lait de femme, et cependant le rachitisme frappe surtout les enfants nourris avec le lait de vache ([18]); il est vrai que bien d'autres

pathogénies sont, en pareil cas, admissibles; mais l'expérimentation confirme que la proportion des ions inorganiques entre eux a plus d'influence que leur présence elle-même (17).

Enfin, la *lumière solaire* (19) ou seulement les *radiations ultraviolettes* qui entrent dans sa constitution, relèvent le taux du Ca dans le sang s'il y est abaissé, et l'amènent au-dessus du chiffre normal; en même temps, la calcification des os s'améliore.

Conditions d'une bonne assimilation calcique

Somme toute, nous connaissons assez mal les divers facteurs de l'assimilation calcique. On peut dire, cependant, avec Weil et Guillaumin, qu' « un sujet normal vivant dans des conditions de lumière suffisante, ayant des sécrétions internes équilibrées et une alimentation normalement riche en vitamine A, tirera parti des composés minéraux les plus simples que le régime alimentaire lui apporte, seraient-ils sous une forme exclusivement minérale. Au contraire, un organisme appauvri, débilité, placé dans de mauvaises conditions d'hygiène, aura besoin de recevoir la chaux sous des formes divisées et plus dissimulées, pour réduire au minimum son travail d'assimilation. Mais cet organisme aura un besoin plus grand encore de recevoir en même temps les sensibilisateurs déficients (hormones, vitamines ou lumière sans lesquels le régime ou le Ca thérapeutique risqueraient d'être sans effet ».

Bilan calcique de l'adulte

Supposons réalisées toutes les conditions qui favorisent l'assimilation calcique. Quelle sera la ration calcique optima? Pour l'adulte, c'est une simple ration d'entretien,

car son squelette ne s'accroît plus. D'après Sherman, pour l'adulte, la dose de 0 gr. 45 par jour représenterait le minimum indispensable, et même il vaudrait mieux élever ce taux de 30 à 40 0/0, « car le pourcentage du Ca retenu varie selon les proportions respectives dans la ration alimentaire des substances protéiques et des graisses. » ([1], p. 330). D'autres auteurs donnent un chiffre de 0 gr. 30, certains 0 gr. 60. Enfin, d'observations faites sur lui-même, un auteur ([6]) a conclu que la ration d'équilibre pour l'adulte, ration au-dessous de laquelle l'organisme s'appauvrit en Ca, au-dessus de laquelle il en gagne, oscille entre 1 gr. et 1 gr. 60. Dans le cas de régimes librement choisis, les besoins de l'organisme en protéines sont généralement couverts, mais la quantité de Ca peut être insuffisante, surtout si l'alimentation est pauvre en lait. Aussi conviendrait-il alors d'ajouter au sel de table du carbonate et du phosphate de chaux ([20]). Quant à l'élimination, journellement, un adulte élimine 0 gr. 25 à 0 gr. 30 de CaO par les urines, et beaucoup plus, 0 gr. 65 à 0 gr. 70 par les fèces.

Ration calcique de l'enfant

Pour l'enfant, on ne peut plus parler d'une ration calcique d'équilibre ou d'entretien, car nous voici en présence d'un organisme en plein développement, et l'enfant a besoin de beaucoup de Ca pour minéraliser son squelette qui s'accroît. La ration calcique supplémentaire (ration d'accroissement), équivaudrait environ à la ration d'équilibre. Pour des enfants de 3 à 14 ans, une ingestion de 1 gr. de Ca par jour (ration totale) correspondrait à une fixation optimum ([9]).

Le métabolisme calcique pendant la gestation

Comme l'enfant, la femme enceinte a besoin d'un supplément de Ca, car elle doit fournir au fœtus de grandes quantités de chaux, pour la minéralisation de son squelette, de son sang et de son système nerveux (le squelette du fœtus est moins riche en chaux que celui de l'adulte, mais son système nerveux est bien plus riche en cette substance qu'il ne le sera plus tard).

Besoin calcique du fœtus. — D'ailleurs, les besoins calciques du jeune être varient aux différentes périodes de la vie intra-utérine. Paul Bar, en 1907, évaluant la quantité totale du Ca trouvée chez l'embryon humain et le fœtus, a montré que, chez eux, l'absorption calcique varie comme il suit (Ca exprimé en CaO) :

4 milligrammes par jour jusqu'au 120e jour
83 — — du 120e au 150e —
87 — — — 150e — 210e —
638 — — — 210e — 270e —

(Cependant, Givens et Macy trouvent des chiffres bien inférieurs : 7 à 20 milligr. par jour au troisième mois ; 70 milligr. par jour à terme ([21]).

En tout cas, on trouve toujours que la rétention de la chaux par le fœtus se fait surtout à la fin de la grossesse. Le fœtus acquiert, dans les soixante derniers jours, les quatre cinquièmes de la chaux qu'il aura à terme ([22]).

Origine du Ca fœtal. — Au début de la gestation, une femme normale doit donc arriver facilement à subvenir au besoin calcique du fœtus, et il ne semble pas impossible qu'elle y parvienne uniquement grâce au Ca de sa ration alimentaire : il suffit, pour cela, que sa ration soit suffisante (0 gr. 70 à 1 gr. par jour) et qu'elle l'assimile parfaitement.

Transfert du Ca. — Cependant, pour certains auteurs, la nourriture de la mère serait toujours insuffisante pour les besoins en chaux du fœtus, même au début de la grossesse, et, dès lors, le fœtus puiserait de la chaux dans les réserves de la mère (Kirk).

Remarquons que cet emprunt fœtal aux réserves maternelles n'est pas limité au Ca : si l'alimentation générale de la mère est insuffisante, l'enfant se développe aux dépens des tissus maternels, ce qui explique qu'une femme dont la nutrition est mauvaise et qui souffre de sa grossesse puisse avoir un très bel enfant.

Remarquons encore que ce transfert du Ca entre deux organismes est comparable au même transfert de Ca qui se produit parfois entre diverses parties d'un même organisme; en effet, si les aliments d'un sujet sont pauvres en Ca, les organes et les humeurs attirent le Ca des parties les moins importantes de l'organisme. Aussi les os deviennent-ils plus fragiles et sensiblement moins riches en cendres. Marshall ([23]), en soumettant à un régime carencé surtout en Ca (et en P), neuf jeunes chiens d'une même portée, de l'âge de 15 jours à 9 mois, a constaté chez eux un retard considérable de la dentition, une absence relative de dentine et l'ostéoporose des os longs, c'est-à-dire une raréfaction généralisée du Ca. (Cependant, Brubacker a trouvé que le transport du Ca se faisait en sens inverse, des parties molles à la substance osseuse).

Nous admettrons donc que le fœtus puisse emprunter du Ca au squelette de la mère. Mais est-ce là, pour lui, un mode normal de nutrition? Oui, à condition que la mère arrive chaque jour à compenser, grâce au Ca alimentaire, le Ca que lui emprunte son enfant, et qu'elle reconstitue ses réserves.

Bilan calcique pendant la gestation. — L'utilisation des réserves maternelles a été démontrée par l'établissement du bilan calcique pendant la gestation et le dosage de la chaux contenue dans l'animal nouveau-né. M. Bar a vu ainsi la portée d'une chienne contenir deux fois plus de chaux que la mère n'en avait assimilé (et non pas seulement ingéré) pendant la gestation. Cette chaux ne peut donc provenir que du capital maternel. De même Dibbelt ayant nourri une chienne pleine avec des aliments pauvres en Ca l'a vue abandonner sa chaux, tandis que le fœtus gardait la teneur normale ([25]). Il y aurait donc désassimilation de la chaux maternelle pendant la gestation, et, comme, au début, le fœtus est encore incapable d'utiliser cet excès de chaux (Bar), la mère l'élimine par ses émonctoires. Bar et Daunay ont montré que l'excrétion calcique par les reins et l'intestin est accrue jusqu'à mi-portée: une chienne en état de gestation fut soumise à un régime pauvre en chaux, l'abondance de la chaux dans les matières fécales augmenta jusqu'au quarante-cinquième jour; l'élimination de la chaux par les reins fut, jusqu'au quarante-cinquième jour, supérieure à la chaux absorbée; au contraire, l'excrétion fut très diminuée par l'intestin et par l'urine pendant le dernier quart de la portée.

Hoffstrôm ([26]) a vu le bilan calcique de la femme devenir positif d'une manière durable dans la deuxième moitié de la grossesse, c'est-à-dire qu'alors la femme élimina moins de Ca qu'elle n'en avait assimilé, tandis qu'il avait été négatif dans les premières semaines de son expérience.

Décalcification gravidique. — Les réserves maternelles en Ca sont représentées par ses os (phosphates et carbonates) et ses dents (fluorures). La mobilisation du Ca se

traduirait souvent par la carie dentaire (mais il faudrait prouver la fréquence de cette carie). Elle permettrait, si la femme est jeune, l'achèvement du squelette maternel. « On voit souvent le bassin achever son développement morphologique pendant la gestation, ce qui serait un effet secondaire de la décalcification. » ([11]). Elle permettrait la production d'ostéophytes endocraniens (sortes de ponts osseux reliant la dure-mère au périoste) et de dépôts calcaires sur la surface maternelle du placenta, au voisinage des villosités crampons. Elle se traduirait par le relâchement douloureux des symphyses et la laxité des articulations ([27]). Peut-être empêche-t-elle la consolidation des cals. Enfin, s'exagérant à un degré pathologique, elle produirait le ramollissement des vertèbres et l'ostéomalacie.

Peut-on conclure, et dire si le Ca provient de l'alimentation maternelle ou du squelette maternel? La première hypothèse est la plus simple. La deuxième n'est pas invraisemblable, mais elle apporte des arguments d'une valeur inégale et un nombre insuffisant d'expériences.

Le calcium sanguin ([70]). — Il nous reste heureusement un bon moyen d'investigation pour étudier le phénomène du transfert, c'est le dosage du Ca dans le sang. En effet, le Ca provenant des réserves squelettiques ne peut être réparti dans les tissus qu'après être passé dans le sang. Par les variations du taux du Ca qu'il véhicule, le sang nous renseignera sur la réalité ou l'importance de la mobilisation calcique. L'étude de la calcémie nous renseignera également sur l'intensité de l'absorption calcique, aussi bien chez l'enfant ou l'adulte que chez la femme enceinte.

Nous étudierons donc d'abord la calcémie dans les conditions normales chez l'adulte, puis nous l'envisagerons

chez la femme non enceinte, et, enfin, tout particulièrement, chez la femme, pendant la grossesse.

Calcémie sérique. — On peut doser le Ca du sang total ou le Ca de chacun de ses éléments (plasma et globules). On étudie le plus souvent le Ca du sérum (plasma moins fibrine), car les résultats obtenus sont plus comparables : mieux que le Ca du sang total, « la calcémie sérique permet d'apprécier à sa valeur le taux du Ca... Le taux du Ca est très différent dans les globules et dans le plasma », la proportion des globules et du plasma varie aussi, « et, à moins de déterminer la proportion respective des globules et du plasma, on ne peut apprécier à sa valeur le taux du Ca » ([28]).

Le Ca existe dans le sérum sous une forme diffusible, c'est-à-dire dialysable (70 0/0 du Ca total) et sous une forme non diffusible (30 0/0) ; la première forme comprend le Ca ionisé et du bicarbonate de Ca sursaturé non ionisé ; la deuxième comprend le Ca colloïdal. La portion ionisée est la plus intéressante, puisqu'elle paraît seule influer sur la perméabilité et l'excitabilité cellulaires. Elle représenterait un cinquième du Ca total du plasma (ce cinquième varie de 22 à 28 milligr. de Ca par litre). La concentration en ions Ca varie parallèlement avec celle des ions H du milieu (Bigwood) ([61]).

Quand on dose le Ca sérique par les méthodes usuelles, c'est le Ca total du sérum que l'on obtient. Peut-être, dans les méthodes à désalbumination préalable, un peu de Ca se perd-il avec les albumines précipitées, mais la quantité qui échappe ainsi au dosage doit être minime.

Le Ca contenu dans la partie liquide du sang existe à peu près dans les mêmes proportions, dans le sérum et dans le plasma ([29], p. 298). La fibrine renferme très peu

de Ca ([60], p. 237). Quant aux globules, Mariott et Howland ([30]), Richter-Quittner ([31]) et Jansen ([32]) affirment qu'ils n'en contiennent pas, Mazocco ([33]) qu'ils en contiennent toujours. En tout cas, ils n'en contiennent jamais qu'une quantité minime. Répétons, néanmoins, qu'il vaut mieux doser le Ca sérique que le Ca du sang total, car la proportion respective du plasme et des globules est variable: ainsi le sang du nouveau-né est, indiscutablement, plus riche en globules que le sang de la mère ([29], p. 297).

Fixité de la calcémie. — Chez l'adulte normal, le taux de la calcémie est relativement fixe, et les légères variations que l'on observe tiennent sans doute à la différence des méthodes de dosage.

Voici quelques chiffres donnés par les auteurs (milligr. de Ca pour 1000 cc. de sérum; moyennes):

Herzfeld et Lubowski: 110 milligr.;

Waard: 113;

Mazocco: 93,9;

Halverson et Bergeim: 100,7;

Mariott et Howland: 95-115;

Kramer et Howland: 96.

Il s'agit d'adultes normaux principalement des hommes (chiffres min.: 93 milligr.; max., 120).

Pour 12 femmes non enceintes normales, Bogert et Plass donnent une moyenne de 102 milligr. (min., 97; max., 106).

Pour 10 femmes non enceintes, saines, Mazocco et B. Moron donnent 91 milligr. 9.

Pour les enfants, les tout jeunes exceptés, Mariott et Howland donnent les mêmes chiffres que pour les adultes: 95 à 115 milligr.

La teneur du plasma en Ca est à peu près la même que celle du sérum. Denis et Minot, chez cinq hommes adultes et

une femme, ont trouvé, dans le plasma, de 76 à 119 milligr. de Ca 0/00. Kramer et Tisdall ont montré que les chiffres obtenus, soit en calcinant le plasma, soit en précipitant directement le sérum, sont pratiquement identiques. Si l'on trouve un peu moins de Ca dans le plasma que dans le sérum, c'est sans doute parce que, en précipitant, la fibrine contenue dans le plasma, entraîne une petite quantité de Ca.

La calcémie du sang total est moins intéressante, nous savons pourquoi. Le chiffre en est inférieur à celui du sérum ou du plasma. Pour huit adultes normaux, Lyman donne une moyenne de 64 milligr. 9 (par litre de sang) (minim.: 52; max., 96).

Mazocco a dosé le Ca dans les divers éléments du sang de quatre hommes, et voici ses résultats (le sang a été citraté):

Sang entier: 71 milligr. 5; plasma: 93,4; sérum: 93,9; globules: 12,3, pour 1.000 cc. de l'élément considéré.

D'autres auteurs ([34]), ont donné pour l'enfant normal de quatre semaines à quatorze ans, les chiffres suivants (Ca en milligr. pour 1.000 cc. de l'élément considéré):

Sang entier: 94; plasma: 100.

Presque tous les chiffres que nous venons de citer sont fort voisins les uns des autres.

Voici, maintenant, un tableau indiquant la calcémie de quelques animaux (milligr. de Ca 0/00 cc. de l'élément considéré).

Tableau

ANIMAL	SÉRUM	GLOBULES	PLASMA	SANG TOT	AUTEURS	NOMBRE DE CAS
Chien	80	Traces			Aloy	1
—	105,7	11,13	101,2	75,7	Mazocco	4
Chienne	50	0			Aloy	1
Lapin	100,1	11,4	99,2	84,3	Mazocco	?
—			130,2	98,7	Clark	6 et 10
Lapine				116,7	Clark	4
Cobaye	78,4	9,8	76,8	60,2	—	4
Rat blanc	86,6	11,1	86	67,7	—	2
Bœuf	105			64,4	Halverson et Bergeim	1
—	—		88,5		—	2
—	83,7	11,3	83,1	64,3	Mazocco	?
Vache	85				Waard	?
—	Au moins 100				Halverson et Bergeim	?

N. B. — Tous les sangs analysés par Mazocco étaient citratés, ce qui diminue le chiffre du Ca dans le plasma (Bogert et Plass).

Les chiffres varient entre eux; sans doute la variété des méthodes en est en grande partie la cause.

Cependant, d'après Mestrezat ([36]), la teneur en chaux du plasma varie de 0 gr. 100 à 0 gr. 300, suivant les espèces. Même exprimant du CaO (et non plus du Ca), ces chiffres sont beaucoup plus forts que tous ceux que nous avons indiqués jusqu'à présent.

Quoi qu'il en soit, la teneur du sérum en Ca est remarquablement fixe, chez l'individu normal. L'ingestion ou l'introduction dans l'organisme par la voie parentérale d'un sel soluble de Ca ne modifie pas la calcémie, ou bien l'accroissement ne dure que quelques heures et peut être même suivi d'une hypocalcémie également temporaire ([37]).

L'élévation du taux de la calcémie sous l'influence d'un sel de Ca ne se produit guère que chez les animaux présentant auparavant une certaine hypocalcémie.

Cette fixité est maintenue par l'intestin et l'élimination rénale, surtout par l'inestin qui, en présence d'un excès de Ca ingéré, forme des composés calciques insolubles, incapables d'êre résorbés. Si, au lieu d'un apport exagéré, il se produit une assimilation excessive, le rein puise l'excès de Ca déversé dans le sang et maintient la fixité de la calcémie. Si, enfin, l'apport calcique alimentaire est insuffisant, nous savons que les humeurs, donc le sang, mobilisent le Ca du squelette et des dents, et leur teneur en Ca reste constante.

La calcémie pendant la gestation. — Cette fixité va-t-elle se maintenir chez la femme enceinte?

Lamers ([38]) a trouvé le taux du Ca dans le plasma augmenté pendant la grossesse: en moyenne, 116 milligr. de Ca 0/00, au lieu de 108 chez les femmes non enceintes; augmenté aussi pendant le travail: 127 milligr. en moyenne. Enfin, pendant la lactation, il a constaté des valeurs en parties élevées de la chaux. Pour Bar et Daunay, l'hypercalcémie est physiologique et ils l'évaluaient au double de la teneur normale.

Widdows ne nous renseigne pas sur ce point. Nous n'avons pu trouver de chiffres de cet auteur pour la femme non enceinte. Remarquons, toutefois, que les chiffres qu'il donne à partir du troisième mois de la gestation pour la femme enceinte sont plus élevés que ceux des autres auteurs pour la femme non gravide. Ils dépassent fréquemment 115 milligrammes 0/00 cc. de sérum, alors que Mazocco donne 91 milligr. 9, Bogert et Plass, 102 milligr. pour la même quantité. Mais ce qui n'est généralement pas contesté, c'est la réalité de l'hypocalcémie à la fin de la gestation. Les auteurs sont presque unanimes sur ce point. Kehrer ([39]) a constaté une chute de la calcémie pendant la

dernière moitié de la grossesse (Meigs, Blatherwick et Cary [40]) n'ont cependant pas trouvé de diminution appréciable du Ca dans le sang total ou le plasma chez les vaches pendant la même période).

De Wesselow (41) a montré récemment que le Ca du sérum est souvent en petite quantité dans les derniers mois de la grossesse, quoique son taux varie dans des limites normales, avec des exceptions possibles au sixième et au septième mois. Dans quelques cas de femmes normales, grosses de deux à dix mois, Krebs et Briggs [42] ont noté une certaine hypocalcémie dans le sérum et le plasma pendant les dernières semaines de la grossesse. Chez des femmes en état de grossesse avancée, Mazocco a trouvé 87 milligr. de calcium sérique 0/00, au lieu de 91,9 (chiffre de Mazocco pour les femmes non enceintes). Dans 75 cas, Bogert et Plass [29] ont toujours trouvé une diminution constante et appréciable de la calcémie dans les derniers mois (et il ne s'agissait que de grossesses normales). L'important travail de Widdows est parfaitement d'accord avec les conclusions des deux auteurs précédents.

Le taux du Ca varie donc dans le sang de la femme enceinte. Comme le dit Widdows [28], « ce sang peut voir sa teneur en Ca augmentée en vue de suffire aux besoins du fœtus ; il peut arriver aussi, ou bien que la calcémie baisse, si la demande (fœtale) de Ca n'est pas contrebalancée par une mobilisation plus grande du Ca (maternel), ou que le métabolisme du Ca soit si bien équilibré que le sang garde toujours la même teneur en Ca, malgré la variabilité des demandes fœtales ».

Widdows a donc dosé le Ca sérique de la femme enceinte, surtout vers la fin de la grossesse, quand les besoins du fœtus en Ca s'accroissent brusquement.

Il a d'abord fait ses analyses chez différentes femmes

à la même période de la grossesse; mais il a bientôt vu l'avantage qu'il y a à poursuivre ces analyses chez les mêmes femmes aux diverses périodes de la grossesse.

Nous transcrivons son tableau III et son tableau IV, le tableau IV seul concernant les mêmes femmes au début, au milieu et à la fin de la gestation. Dans les deux tableaux, une place est consacrée aux dosages faits après l'accouchement. (Milligr. de Ca 0/00 cc. de sérum).

Tableau III

MOIS de la GROSSESSE	NOMBRE D'ANALYSES	CALCIUM		
		MOYENNE	MAXIMUM	MINIMUM
3 4	22	111	128	89,8
6-7	21	99,6	117	84,8
8 9	24	94	103	82
Post-Partum 14 j.	18	99,4	115	81,4

Tous ces résultats concordent et montrent une chute de la calcémie dans les derniers mois, et une tendance à l'élévation dans les premiers jours de la lactation. Il reste à faire des dosages dans les deux ou trois mois qui suivent l'accouchement, pour mieux connaître l'effet de la lactation sur la calcémie.

Les cas qui font exception à cette règle ne sont peut-être pas normaux, bien que toutes les femmes aient eu une grossesse cliniquement normale.

Dans les grossesses anormales, Widdows n'a d'ailleurs pu établir aucune relation entre les phénomènes pathologiques et la calcémie.

L'étude de la calcémie pendant la gestation a des conséquences pratiques : à la fin de la grossesse, quand l'hypo-

TABLEAU IV

NOMBRE DE CAS	MOIS 3-4	MOIS 6-7	MOIS 8-9	POST-PARTUM
	Ca	Ca	Ca	Ca
4	123	110	—	107 (10 jours
7	109	91,6	77,5	107 (10 jours)
8	89,8	93	92	—
9	—	117	100	—
12	117	88	—	105 (5 jours)
13	91,3	89,8	92	101 (6 jours)
14	120	94,8	—	104 (10 jours)
16	—	94,4	96	81,4 (13 jours)
17	—	115	86.6	—
18	—	97	82	99,9
20	117	94.3	91	99,9 (7 jours)
22	—	103	93	106 (13 jours)
23	117	111	98,3	—
29	—	85	103	—
30	—	94,3	89.7	88,9
36	—	91	—	99,9 (13 jours)
38	—	95	—	102 (7 jours)
41	93	107	88	—
42	—	—	98,4	115 (14 jours)
44	—	85,6	92	—
45	—	—	79	93,3 (10 jours)

N.-B. — Il s'agit toujours de mmgr de Ca 0/00 cc de sérum.

calcémie indique l'insuffisance et de la ration calcaire et de la mobilisation du Ca en réserve, il faut veiller à l'alimentation de la mère et lui donner une quantité de lait plus grande qu'à un adulte normal. Le lait, vu sa richesse en Ca, est alors un aliment nécessaire.

Calcémie et ponte de l'œuf chez la poule. — Blair Bell, en 1908, a montré, par des expériences, que la calcémie de la poule monte avant la ponte de l'œuf et baisse immédiatement après. Il y a donc une alternative de hausse et de baisse du Ca chez une poule qui fait un œuf tous les deux jours; par analogie, la calcémie doit s'élever chez la femme immédiatement avant l'accouchement, pour retomber aussitôt après. Widdows n'a pu résoudre le problème, parce que ses prises de sang ont bien été faites au cours du huitième ou du neuvième mois, mais jamais la veille même de l'accouchement; de même, les saignées les plus précoces après l'accouchement ont été faites cinq jours après, jamais plus tôt. La question reste en suspens.

Calcémie maternelle et calcémie du nouveau-né. — Hess et Matzner ([13]), rapportant les chiffres d'autres expérimentateurs, ont donné pour le Ca sérique du nouveau-né 107 milligr. 5 0/00 et pour celui de la mère 97 milligr. 5. Ils ne voyaient pas là un écart sensible par rapport au chiffre normal. (Dailleurs l'expérimentation était défectueuse, car on prélevait bien le sang du cordon aussitôt après l'accouchement, mais on ne saignait la mère que quarante-huit heures après l'accouchement; on employait, par surcroît, la méthode néphélométrique). Howland et Mariott donnent pour le sang placentaire le chiffre de 109 milligr. 0/00 cc. de sérum. Pour Bogert et Plass ([29]), la calcémie du nouveau-né dépasse ordinairement le taux le plus élevé qu'on puisse trouver chez l'adulte normal,

tandis que le taux du Ca chez l'accouchée, dès la fin du travail, est ordinairement inférieur au taux normal de la femme non enceinte. Pour 23 dosages, la moyenne de Bogert est: pour la mère: 91 milligr. 0/00 cc. de sérum; pour le nouveau-né, 109 milligr.; pour trois sangs placentaires (cas normaux) Kramer et Howland donnent, comme Ca sérique, 106 milligr.

Calcémie et menstruation. — Blair Bell, en 1908, a dit qu'il se produisait de l'hypercalcémie avant la menstruation, à quoi succédait bientôt une hypocalcémie marquée. Sherman, Gillet, Pape (1918), n'ont pas vu ce cycle particulier du Ca chez la femme.

Rôle physiologique du Ca. — Après avoir étudié le métabolisme normal du calcium, signalons son rôle physiologique: action *cardiotonique* quand on le prescrit à petites doses (il active peut-être l'action de la digitale par sa concentration plus grande dans le sérum); action *diurétique* quand on l'administre à forte dose (par concentration moléculaire du sang? ou par déplacement des ions sodium? En tout cas on l'a employé avec succès pour la résorption des œdèmes des séreuses); rôle *anti-inflammatoire* contre les accidents sériques ou anaphylactiques; enfin, et surtout, rôle essentiel du calcium dans la *constitution du squelette.*

La fixité de la calcémie est indispensable pour l'équilibre physiologique. (Cependant, d'après certains, ce qui importerait le plus, ce serait la fixité du rapport K-Ca).

Métabolisme calcique et troubles de l'ossification. — Un apport insuffisant de Ca amènera la raréfaction des sels de chaux dans le tissu osseux: le squelette s'appauvrira pour maintenir constant le taux du Ca dans le sang et les

tissus mous, et l'*ostéoporose* apparaîtra. Le plus souvent, elle frappe le nourrisson, parfois la femme enceinte ou la nourrice. On a signalé une véritable endémie d'ostéo-arthropathie, d'ostéomalacie, d'ostéorachitisme et d'ostéoporose tardifs, survenus pendant la guerre en Pologne (44), que nous rapprocherons des ostéopathies de la faim, fréquentes au même moment en Autriche. Les troubles observés en Pologne sont attribués par l'auteur à l'avitaminose, mais il est probable que toutes les affections énumérées provenaient d'un apport calcique insuffisant (l'absence de phosphore étant presque aussi néfaste). Ces troubles s'améliorent rapidement si le sujet reçoit une alimentation convenable.

Le rachitisme et l'ostéomalacie présentent des altérations histologiques bien différentes entre elles, et fort différentes aussi de celles qu'on trouve dans l'ostéoporose. Mais, comme dans cette dernière affection, le taux du Ca est abaissé dans les os. Les rats atteints de rachitisme expérimental renferment moins de Ca (et aussi de P) pour 100 gr. de poids que les rats normaux, et la différence est d'autant plus marquée (45) que la croissance a été plus notable, car cette croissance s'est fait aux dépens du Ca squelettique, et s'est faite en taille seulement. Il en est de même dans le rachitisme observé en clinique: l'os sec contient jusqu'à trois fois moins de substance minérale que normalement. Cette diminution intéresse spécialement le Ca (le Mg étant, au contraire, plus abondant que d'ordinaire, comme si ce métal tendait à remplacer la chaux). En outre, dans le rachitisme, la calcémie est abaissée: 89 milligr. 0/00 en moyenne, chez 14 nourrissons, au lieu de 105 à 110 milligr., chiffre normal chez le nourrisson (46). Comme Howland et Mariott, Lesné, de Gennes et Guillaumin ont toujours trouvé dans le rachitisme humain le Ca sérique diminué (47).

Cependant, certains auteurs contestent la réalité de la diminution de la chaux dans le rachitisme; elle ne serait pas constante dans le rachitisme humain ([48]). Dans quelques cas rares, la calcémie serait supérieure à la normale ([46]). Pour Marfan, la constance de l'hypocalcémie dans le rachitisme est encore à prouver ([49]). Pour Lesné, de Gennes et Guillaumin (50), l'abaissement de la phosphatémie est bien plus constant, et surtout plus considérable que celui de la calcémie: l'hypocalcémie leur semble être plutôt le témoin que la cause du rachitisme, et, pour eux, on ne peut provoquer expérimentalement le rachitisme en supprimant le Ca de l'alimentation, tandis qu'on le provoque constamment par un régime pauvre en phosphore.

Dans l'ostéomalacie, nous trouvons également une raréfaction du Ca squelettique, raréfaction intense. Les os deviennent malléables, il y a hypercalcémie. Marquis l'a constaté dans deux cas d'ostéomalacie gravidique ([27]). Il y a plus de Ca éliminé par les urines et les fèces que la malade n'en ingère.

Pathogénie de la décalcification dans le rachitisme et l'ostéomalacie. — On a incriminé l'acidité du protoplasma osseux qui empêcherait la précipitation des sels calcaires à l'intérieur de l'os; ou bien, cette acidité provoquerait la désassimilation de la chaux. (Expériences d'Heitzmann, Baginski, A. Gautier).

Mais l'acidose n'est pas spécifique du rachitisme et de l'ostéomalacie, et à l'origine de ceux-ci, il y a un trouble dans les phénomènes biologiques qui permettent normalement au Ca de se fixer sur les os. Ce trouble a lui-même des causes complexes qui sont, dans le rachitisme tout au moins, — la présence du Ca circulant sous forme non ionisée, c'est-à-dire non dialysable par les membranes cellu-

laires, donc inutilisable pour l'organisme; (expériences de Takahaski, Pappenheimer, etc.) — les toxi-infections variées; — le fonctionnement anormal des glandes endocrines; — la mauvaise hygiène (air confiné, humidité, vie sédentaire, obscurité); — le manque de vitamine A (facteur liposoluble). Cependant, Hess, Mac Cann et Pappenheimen ont démontré que la vitamine A n'intervient pas, dans la production du rachitisme expérimental tout au moins. On a prouvé qu'il y a, par contre, une substance vraiment antirachitique dans l'huile de foie de morue, à la fois préventive et curative, mais que cette substance n'est pas identique à la vitamine A.

Facteur lumineux et fixation du Ca

Lumière solaire (19) (51). — Si les vitamines sont inefficaces, le facteur lumineux est très puissant contre les troubles de la calcification dans le rachitisme. Avant 1914, Rollier avait signalé le premier l'influence des rayons solaires sur le rachitisme humain: ils en empêchent l'éclosion ou le guérissent. Puis, Alfred Hess et ses collaborateurs (surtout Unger), ont corroboré ses observations par leurs expériences. Woringer vient d'y insister à nouveau.

L'absence de soleil paraît engendrer le rachitisme chez l'enfant, malgré un régime approprié. L'emploi de l'héliothérapie fournit inversement les meilleurs résultats, même dans les cas accentués. Les lésions rachitiques qui se développent infailliblement chez le rat par un régime adéquat en Ca mais pauvre en P (régime 84) peuvent être prévenues si l'on expose l'animal pendant de courtes périodes à la lumière solaire directe. La protection ainsi réalisée équivaut à l'addition au régime d'au moins 75 milligr. de P, sous forme de phosphate basique de Ca (52). D'autre

part, quand les rats ont été rendus rachitiques, la lumière solaire a un pouvoir curatif et ramène le taux du Ca (et du P) pour 100 gr. de poids dans les limites normales. Hess ([53]) a montré que l'influence de la lumière solaire explique le caractère saisonnier du rachitisme: c'est pendant l'hiver que les symptômes se développent, c'est à la fin de mars qu'on observe les cas les plus nombreux, tandis qu'en mai tout rentre dans l'ordre. Or, les phosphates inorganiques du sang, dans ces cas de rachitisme, sont à leur taux maximum en été; ils diminuent ensuite, sont à leur minimum en mars et augmentent en mai. Les enfants observés étaient toute l'année soumis aux mêmes conditions hygiéniques: les variations de la composition sanguine sont donc parallèles à celles de l'insolation aux diverses saisons de l'année.

Rayons ultraviolets. — L'action de la lumière solaire semble uniquement due aux radiations ultraviolettes. Ces dernières ont d'abord été préconisées par Huldschinsky, puis par Putzig, et les expériences des médecins américains montrent qu'ils peuvent suppléer le P du régime alimentaire: les rats soumis au régime 84 et aux rayons ultraviolets 1 minute et demie par jour ne deviennent pas rachitiques, et, dans les mêmes conditions, les animaux déjà devenus rachitiques guérissent.

Une lame de verre de 5 mm. d'épaisseur s'oppose à cette action bienfaisante, car elle arrête les radiations de la zone ultraviolette.

Il n'est donc pas indifférent d'insoler un rachitique dans sa chambre, à travers les carreaux de sa fenêtre ou de l'exposer en plein air aux rayons solaires. Les jours où le soleil ne se montrera pas, il faudra recourir à la lampe de quartz à vapeurs de mercure.

Rayons ultraviolets et calcémie. — L'exposition directe des enfants rachitiques aux radiations de la lampe à arc élève régulièrement le chiffre de la calcémie qui se maintient, longtemps après la fin du traitement, à des chiffres voisins de la normale : « deux sujets seulement firent exception, deux petits nègres présentant une hypocalcémie très marquée, sur laquelle l'irradiation est restée sans effet, comme si, chez eux, le pigment cutané jouait un rôle protecteur contre les radiations ultraviolettes ([47]) ». On sait, d'ailleurs, la fréquence du rachitisme chez les jeunes nègres, sous nos climats tout au moins ([47]). Parallèlement à l'élévation de la calcémie, il y eut une amélioration nette des signes cliniques du rachitisme. La lumière ultraviolette semble suppléer à la carence en P essentielle, de l'avis des auteurs, à la production du rachitisme expérimental ([47]). Quant à l'obstacle créé par la pigmentation cutanée, sa réalité a été confirmée par des expériences comparatives faites sur des rats blancs et des rats noirs.

A Lyon, Vignard, Mouriquand, Chassard et Bernheim (54) ont constaté également l'influence favorable des rayons ultra-violets sur la nutrition osseuse, en pratiquant, avant et après l'irradiation, des examens radiographiques des épiphyses. D'après Dorlencourt ([55]), après quelques application de rayons ultra-violets, on note une amélioration progressive ; les chiffres du Ca (et du P) qui sont constamment abaissés dans le rachitisme, augmentent ; la radiographie montre la recalcification des épiphyses, mais cette thérapeutique n'est efficace que sur le rachitisme en évolution et non sur le rachitisme fixé. Le traitement par les rayons ultraviolets doit être longtemps prolongé.

Les rayons ultraviolets sont donc un des meilleurs remèdes du rachitisme. Leurs effets sont comparables à ceux de l'huile de foie de morue.

Le mécanisme de leur action reste obscur. Ils auraient une action spéciale sur le métabolisme cellulaire; cette action s'exerce non seulement sur la peau, mais aussi sur les organes profonds et le métabolisme général (Guy Lane). Les tissus humains sont perméables à la lumière, même l'os, mais, pratiquement, les rayons lumineux n'arrivent qu'à une faible profondeur: ils sont absorbés presque en totalité par les tissus superficiels; le sang, en particulier, jouit d'un pouvoir absorbant considérable (expérience de Bayle (⁵⁶, p. 47). Le sang empêche donc la pénétration des rayons chimiques dans l'organisme. Les rayons ultraviolets doivent agir en grande partie sur le sang? Comment? N'agissent-ils pas tout de même un peu directement sur l'os? Sur les glandes endocrines qui réagiraient à leur tour sur le métabolisme du Ca (Livet et Van Lier)? Autant d'inconnues à résoudre.

Calcium et tétanie. — Quelques mots sur les rapports du Ca avec certains états d'hyperexcitabilité nerveuse, surtout la tétanie. Les écarts constatés dans le métabolisme du Ca sont trop insignifiants pour servir à édifier une pathogénie de la tétanie (Orgler). On sait seulement que l'hypocalcémie est la règle. Peut-être le déficit du Ca facilite-t-il la pénétration dans la cellule nerveuse des produits intermédiaires du métabolisme azoté (méthylguanidine) qui déterminent les phénomènes nerveux de la tétanie. La tétanie est fréquente dans les états où le métabolisme calcique est troublé (gastro-entérite des nourrissons, rachitisme, grossesse). En tous cas, les diverses tétanies sont améliorées par les grosses doses de Ca. La lumière les combat efficacement (Sachs, Huldschinsky). Pour Woringer (*3e Congrès de pédiatrie française, oct.* 1923) spasmophilie et rachitisme relèvent de la carence solaire : les rayons solaires ou les R. U. V. suppriment les convulsions dans l'espace de quelques jours, et l'hypocalcémie qui conditionne l'hyperexcitabilité neuro-musculaire est ramenée à une calcémie normale et persistante, sans aucun autre traitement que l'hélio et l'actinothérapie.

DEUXIÈME PARTIE

Méthodes de dosage du Ca sérique

Qu'on opère par voie pondérale ou par voie volumétrique, le dosage du Ca nécessite l'insolubilisation préalable de ce métal sous la forme d'oxalate de Ca.

Le dosage du Ca dans le sérum sanguin n'échappe pas à cette règle. Une fois isolé l'oxalate de Ca, on retombe dans les méthodes habituelles de la chimie analytique.

Les difficultés du dosage du Ca sérique résident dans le premier temps, à savoir, la précipitation du métal tout entier et de lui seul.

On le précipite soit directement dans le sérum (méthode Kramer et Tisdall [58]), soit après calcination du sérum, d'après le procédé de Stolte, soit après désalbumination du sérum par le picrate de soude (méthode Halverson et Bergeim [59]), l'acide trichloracétique (méthode Cristol), etc. Une fois le précipité d'oxalate de Ca obtenu, on le titre d'ordinaire par la méthode volumétrique plutôt que par la méthode pondérale, bien que cette dernière soit évidemment la seule exacte. Mais, en clinique et en biologie, on opère souvent sur des quantités si minimes de précipité (des fractions de milligr.) que les pesées seraient délicates et peu pratiques.

De la méthode titrimétrique, qui est banale, nous ne dirons rien, renvoyant le lecteur aux traités de chimie analytique [57].

Au lieu de la méthode manganimétrique, Mariott et Howland ont employé la méthode néphélométrique (60).

Nous allons rapporter quelques méthodes de dosage du Ca, choisies parmi les dernières proposées.

Exemple de méthode de dosage du Ca par précipitation directe du Ca dans le sérum sanguin. — Kramer et Tisdall ont décrit, en 1921, une méthode relativement simple pour le dosage du Ca dans de petites quantités de sérum sanguin (58).

Elle consiste dans la précipitation du Ca en oxalate de Ca dans un tube à centrifugation. On centrifuge, le précipité est amené au fond du tube, puis lavé trois fois avec une solution d'ammoniaque à 2 0/0. Le liquide qui surnage est retiré chaque fois par l'emploi d'un siphon spécialement construit.

Tel est le principe de la méthode. Tisdall, en 1923, a indiqué des modifications qui raccourcissent l'opération et ne nécessitent plus l'emploi d'un siphon spécial.

Voici la méthode modifiée, indiquée par Tisdall: « 2 cc. de sérum frais sont mesurés dans un tube à centrifugation gradué de 15 cc., renfermant 2 cc. d'eau. Le diamètre extérieur du tube doit être de 6 à 7 millim. et la graduation marquer le 1/10 de centimètre cube; on ajoute 1 cc. de la solution saturée d'oxalate d'ammoniaque. On mélange alors parfaitement les éléments mis dans le tube, en tenant le tube par le haut, en frappant sur son fond et en le faisant tourner avec les doigts. Le mélange doit rester 1/2 heure au repos, et l'on mélange alors de nouveau le contenu du tube. Puis on centrifuge cinq minutes, à 1.500 tours environ. Le liquide surnageant est enlevé: pour cela on renverse le tube un moment et on permet au liquide de s'écouler. D'ordinaire, le précipité ne bouge pas du tout,

mais s'il allait être entraîné, on peut redresser le tube avant qu'il s'en soit perdu. L'orifice du tube est nettoyé avec un linge, et l'on ajoute (au précipité), une solution d'ammoniaque à 2 0/0, jusqu'à ce que cela fasse 4 cc. Il faut qu'en tombant ce liquide lave les parois du tube. On mélange (ensuite) parfaitement comme nous l'avons indiqué plus haut, jusqu'à ce qu'une légère quantité de précipité forme une spirale au centre du liquide. Il ne faut pas que tout le précipité se mélange avec le liquide. On centrifuge cinq minutes, et le liquide qui surnage est de nouveau retiré par décantation. C'est là ce qui constitue un lavage, et il faut faire deux de ces lavages en tout. Les cristaux (du précipité) sont ensuite dissous par l'addition de 2 cc. d'acide sulfurique N. On plonge le tube et son contenu dans un bain d'eau bouillante, environ une minute, et l'on titre avec une liqueur de permanganate à N/100; il faut obtenir une coloration rose qui persiste au moins une minute. Le MnO^4K est dans une microburette graduée au 1/50e de cc. Le nombre de centimètres cubes de MnO^4K N/100 employés, multiplié par 10, donne le nombre de milligrammes de Ca pour 100 cc. de sérum. »

La modification à la méthode originale consiste donc dans la suppression d'un lavage (deux lavages au lieu de trois), et la substitution de la simple décantation au siphonage. « La quantité de liquide qui surnage encore après la décantation est généralement d'un dixième de centimètre cube, tandis qu'après l'emploi du siphon on laisse trois dixièmes de centimètre cube. Par le calcul on trouve qu'après deux lavages par décantation on laisse 5 dix millièmes de milligramme d'oxalate d'ammoniaque qui seront dosés comme oxalate de Ca, tandis qu'après trois lavages avec le siphon on laisse un millième de milligramme.

Dans les deux cas, ces qualités sont négligeables, car

elles causent une erreur de moins du 1/1000e sur la quantité moyenne de Ca présent dans le sérum .» (62). Tisdall a vérifié l'exactitude de la méthode originale et de la méthode modifiée. Dans des solutions parfaitement titrées, il a parfois retrouvé exactement le Ca mis en solution. Il a vérifié aussi que la précipitation du Ca est complète au bout de trente minutes.

Ajoutons que la liqueur surnageante traitée par le $(NH^4)\ ^2HPO^4$ en milieu ammoniacal sert au dosage du magnésium.

Kümmer et Minkoff (63) conseillent la méthode de Kramer et Tisdall : l'erreur oscillerait entre 3 et 10 0/0.

Méthode de dosage du Ca par calcination du sérum.
Méthode Kramer et Howland (64)

« *Principe de la méthode.* — Le sérum du sang est calciné par la méthode de Solte (65) ou de la manière ordinaire. Le Ca est précipité par un procédé identique en principe à celui de Mac Crudden (66). On ajoute une quantité déterminée d'acide oxalique N/10 et d'acide sulfurique N/20, égale à environ quatre fois l'équivalent du Ca présent. Le volume final s'élève à 2 cc. et une certaine partie du filtrat est titré avec du MnO^4K N/100.

La méthode. — On verse 1 ou 2 cc. de sérum ou de plasma dans un petit creuset en platine ; on évapore au bain-marie jusqu'à siccité, puis on complète la déshydratation dans un four à 110° centigr.

On place alors le creuset dans un plat de quartz, au-dessus d'un brûleur Mecker ou Fisher. On chauffe d'abord légèrement, puis plus fortement. On recouvre le creuset avec une assiette en quartz et on continue à chauffer, jusqu'à ce que la calcination soit complète. On retire alors le

creuset de platine et on dissout la cendre dans une petite quantité d'acide chlorhydrique N. On évapore à nouveau jusqu'à siccité et on recalcine, comme précédemment. On obtient un précipité cristallin qui est immédiatement dissous dans 1 cc. de SO^4H^2 N/10. La solution est transvasée dans un tube Pyrex de 1 dm de long et 1 cm. de diam., gradué à 1 et 2 cc. On chauffe ce tube quelques minutes au bain-marie et on ajoute une goutte de NnO^4K N/100, pour s'assurer qu'il n'y a aucune matière organique. La coloration rose doit persister au moins une minute. On ajoute d'abord une goutte de phénolsulfonaphtaléine à 1/100, puis une goutte d'ammoniaque concentrée. On chauffe alors le tube au-dessus du bain-marie [1] pour entraîner l'ammoniaque en excès. A ce moment il se forme un précipité floconneux. Pendant que le tube est chaud, on ajoute exactement 3/10e de cc. d'acide oxalique N/10 et d'acide sulfurique N/20. On ajoute cela en trois fois, en agitant après chaque 1/10e de cc. Le précipité se dissout et est remplacé par un précipité cristallin très abondant. A ce moment, la réaction est généralement acide. Si elle ne l'est pas, une quantité suffisante de SO^4H^2 N/10e est ajoutée, jusqu'à ce qu'on obtienne une coloration jaune citron qui correspond à un PH de 6,4 à 6,6. On continue à chauffer pendant quelques minutes. On refroidit alors le tube et on ajoute 1/10e de cc. d'une solution saturée d'acétate de sodium. On remue bien. On réduit le volume à 2 cc. et on laisse reposer quelques heures ou même une nuit. On filtre alors le précipité à travers un papier-filtre dur. On mesure ensuite 1 cc. du filtrat, on le verse dans une petite coupe, on ajoute 1 cc. de SO^4H^2 à 20 0/0 (20 cc. de SO^4H^2 concentré, dilué dans 100 cc). On chauffe la coupelle pendant quel-

(1) Heated on te water bath.

ques minutes sur le bain-marie et on titre, à la lumière, du jour, cette lumière étant convenable, jusqu'à ce qu'on obtienne une coloration rose bien nette, qui persiste au moins 30 secondes. Pour travailler correctement et déterminer l'instant du virage, il faut comparer avec un égal volume d'eau placé dans une coupe de même taille. On détermine aussi le volume de MnO^4K nécessaire pour colorer avec la même intensité un égal volume d'eau, et ce volume est soustrait du nombre de cc. obtenus pour le dosage du Ca.

Dans les opérations courantes, il suffit de soustraire 4/100e de cc. de MnO^4K N/100.

Calculs. — Du volume de MnO^4K équivalant à 3/10e de cc. d'acide oxalique N 10 on retranche deux fois le nombre de centimètres cubes de MnO^4K N/100 utilisé dans le titrage final, ce dernier chiffre ayant été cependant diminué de la quantité de MnO^4K qui a été nécessaire pour donner à l'eau une coloration rose persistante (0 cc. 04). Le résultat obtenu est multiplié par 2, puisque 1 cc. de MnO^4K N/100 équivaut à 0 milligr. 64 d'oxalate de Ca ou à 0 milligr. 2 de Ca ».

Par leur méthode, les auteurs ont retrouvé des quantités connues de Ca, ajoutées à du sérum. Ils disent pouvoir doser le Ca dans 2 cc. de sérum, avec une erreur maxima de 3/0 (souvent réduite à 1 0/0).

Méthodes de dosage après déprotéinisation

1° *Déprotéinisation par le picrate de soude. Méthode Halverson et Bergeim* (59). — Cette méthode s'applique au sérum, au sang total ou au plasma. (On conserve le sang total avec du citrate de soude en poudre (approximativement 1,5 0 0. On ajoute 1/100e de citrate s'il s'agit d'un

plasma qui ne doive pas être analysé aussitôt). On opère sur 5 cc. de sérum ou de plasma (10 de sang total, et l'on accroît alors les réactifs proportionnellement). « On verse avec une pipette 5 cc. de sérum ou de plasma dans un flacon de 50 cc. renfermant exactement 20 cc. d'eau distillée. Rincer la pipette en aspirant le liquide. Ajouter 5 cc. de picrate de sodium à 4 0/0 avec une pipette. Ajouter, de la même manière, 5 cc. d'acide chlorhydrique (1:2) [1]. Chauffer 15 minutes dans l'eau bouillante, en agitant de temps en temps. Rafraîchir à l'eau froide. Filtrer sur papier filtre ne contenant pas de Ca ».

C'est dans le filtrat qu'on précipite le Ca, et cela nécessite des opérations longues et délicates. Il faut près de 24 heures. Plusieurs précipitations sont nécessaires, plusieurs centrifugations, des siphonages, un siphon spécial, une solution de permanganate très longue à préparer et qui se conserve assez mal au bout de peu de jours. Les deux auteurs ne chiffrent pas le degré d'exactitude de leur méthode, mais ils estiment que la déprotéinisation constitue un progrès sur la calcination et que la titration par le MnO^4K permet la détermination exacte des petites quantités de Ca.

2° *Déprotéinisation par l'acide trichloracétique.* — Proposée par Hamburger ([68]). Méthodes de Lyman ([69]), Cristol, Mazocco, etc. Nous donnerons la méthode de P. Cristol ([66]), que nous avons employée nous-même dans nos dosages.

L'auteur « a appliqué la méthode de désalbumination de Moog au dosage du Ca, et ses résultats, en opérant sur des solutions de Ca titrées, ont été absolument les mêmes (une seule fois, une différence de 0 gr. 002 0/00), avec ou sans sans acide trichloracétique. Les résultats obtenus avec les sérums sont identiques à ceux donnés par les auteurs amé-

[1] (1:2) dans le texte.

ricains, et des quantités connues de Ca (sous forme de $CaCl^2$) ajoutées au sérum ont été exactement retrouvées. »

Mode opératoire. — Mesurer exactement 10 ou 12 cc. de sérum et une égale quantité d'acide trichloracétique au 1/5. Battre le tout avec un agitateur en verre et filtrer sur filtre sec. Prendre 10 cc. de filtrat, qui correspondent à 5 cc. de sérum. Neutraliser presque complètement (neuf à dix gouttes de NaOH à 30 0/0 donnent l'acidité optima). Chauffer à l'ébullition. Ajouter 10 cc. d'oxalate d'ammonium à 3 0/0. Laisser digérer le tout à presque ébullition en modérant le feu pendant cinq minutes. Abandonner au refroidissement. Filtrer et laver le vase et le filtre jusqu'à ce que les eaux de lavage ne donnent plus la réaction des oxalates. Mettre alors sous l'entonnoir un vase à précipitation chaude contenant 50 cc. d'eau distillée et 5 cc. de SO^4H^2 pur. Verser sur le filtre 10 cc. de SO^4H^2 au 1/4 et laver le filtre deux fois avec un jet de pissette. Porter la liqueur filtrée à 80° environ et titrer avec le MnO^4K N/20 jusqu'à légère coloration rose persistante. Lire le nombre de centimètres cubes de MnO^4K employé. Comme 1 cc. de ce permanganate oxyde une quantité d'oxalate renfermant 0 gr. 001 de Ca, on a :

$$\text{Cagr } 0/00 = 0 \text{ gr. } 001 \times \text{N cc. } MnO^4K \times 200$$

$$\text{Cagr } 0/00 = \frac{\text{N cc.}}{10} \times 2 = \frac{\text{N cc.}}{5}$$

On peut traiter 4 cc. de sérum seulement, puis 2 cc. de filtrat et employer alors du MnO^4K N/100. Il n'y a pas à modifier la formule. On a :

$$\text{Cagr } 0/00 = \text{N cc. } MnO^4K \times 0{,}0002 \times 1.000$$

$$\text{Cagr } 0/00 = \text{N cc} : 5$$

La *méthode de Mazocco* ([33]) est très semblable à la précédente, mais elle a été publiée six mois après. Au lieu de filtrer, on sépare par centrifugation et décantation.

Nous allons rapporter la *méthode employée par Widdows* ([28]), parce qu'elle nous a servi pour vérifier nos résultats. Cette méthode n'est d'ailleurs que la méthode de Crudden ([67]) légèrement modifiée.

Widdows dose uniquement le Ca sérique: 5 cc. de sérum suffisent. « On précipite les protéines du sérum par une solution d'acide trichloracétique à 6,5 0/0. La quantité d'acide employé a été cinq fois le volume du sérum (proportion plus grande que celle qui a été employée par Lyman en 1917).

Le sérum est ajouté lentement, goutte à goutte, avec une pipette, à l'acide qu'on fait tourner constamment dans son récipient. Puis on s'arrête et l'on agite. On laisse reposer une demi-heure et l'on filtre à travers un papier filtre exempt de Ca; la teneur en Ca sera alors recherchée sur une portion déterminée de ce filtrat. Cette portion sera strictement alcalinisée avec NH^3 concentrée, qui sera ajoutée goutte à goutte. On emploie comme indicateur le rouge de méthyle. Puis on acidifie exactement avec de l'acide chlorhydrique N/2, qu'on ajoute goutte à goutte avec une burette ou une pipette de 1 cc. On ajoute ensuite 1 cc. d'acide chlorhydrique N/2, 1 cc. d'acide oxalique à 4 0/0 et 1 cc. d'acétate de sodium à 20 0/0, tout en agitant la solution, surtout au moment où l'on ajoute ce dernier. On laisse le tout au repos vingt-quatre heures, puis on sépare le précipité d'oxalate de Ca par une centrifugation à grande vitesse et par deux lavages à l'eau en centrifugeant entre les deux lavages. L'oxalate de Ca ainsi obtenu sera dissous dans 4 cc. de SO^4H^2 N qui sera juste coloré en rose par l'addition de MnO^4K à N/100; on le chauffera à 70° au bain-marie, puis on titrera avec une solution de MnO^4K N/100 préparée selon les instructions de Halverson et Bergeim ([59]).

Pour ce dosage, on ne doit employer que du matériel ne

contenant pas de Ca. L'eau sera bidistillée et l'on doit prendre des précautions pour protéger les solutions contre les poussières ou tout ce qui pourrait fausser les résultats... » Kramer et Howland ont parfois traité par cette méthode 2 cc. de sérum; ils ont toujours fait deux dosages (du même sérum).

Autres méthodes. — Nous ne ferons que signaler la méthode néphélométrique de Mariott et Howland ([80]), « sujette à toutes les petites erreurs inhérentes aux méthodes diaphanométriques » (Cristol) et citer les méthodes d'Hambürger ([68]), Lyman ([69]), Waard ([71]), Lamers ([38]), Jansen ([74]), Dienes ([75]), la méthode électrométrique de Michaelis ([72]), les méthodes de dosage du Ca diffusible du sérum sanguin, (méthode de Meysenbug, Pappenheimer, Zucker et Murray ([73]) et extraordinaire méthode de Bigwodd ([61])).

Causes d'erreur dans les microméthodes de dosage du Ca sérique. — « Elles proviennent: — de la présence de Ca dans les réactifs, surtout employés en solution concentrée, et dans les filtres; — de la précipitation partielle du Ca à l'état de sous-phosphates de Ca et du magnésium à l'état d'oxalate de magnésium, laquelle précipitation est due à un grand excès d'ions oxalate et à un degré d'acidité insuffisant » (Kramer et Howland ([64])); — du lavage qui doit entraîner une partie du précipité. Les macrodosages négligent la solubilité de l'oxalate de Ca dans l'eau (6 milligr. par litre à 95°; 3 milligr. 5 à 24°); les microméthodes, où des dixièmes de milligramme entrent en jeu, ne sauraient procéder de la sorte (Mestrezat ([36])). Un lavage avec 30 cc. d'eau bouillante, en quatre fois, entraînerait pour 2 cc. de sérum une perte de 0 milligr. 15, soit 75 milligr. p. l. de sérum. On voit l'importance de la correction à faire (Mestrezat).

D'après Kramer et Howland, 1 cc. d'eau contenant à la fois de l'oxalate d'ammoniaque et du chlorure d'ammonium peut dissoudre au moins 1 milligr. de Ca. — Autre cause d'erreur, le MnO^4K, rarement pur, facilement altérable.

On usera donc des précautions suivantes: emploi de petites quantités de réactifs pour introduire le moins possible de Ca exogène. L'acide sulfurique et l'ammoniaque concentrés sont généralement exempts de Ca, tandis que le chlorure d'ammonium en contient toujours beaucoup. On peut obtenir de l'acétate de soude sans Ca. — On évite la précipitation d'oxalate de magnésie en ajoutant de l'acide oxalique N/10 dans de l'acide sulfurique N/20 en léger excès et par petites quantités à la fois, de telle sorte qu'on ajoute la plus grande partie de ce mélange quand presque tout le Ca a précipité. — On ne gagne pas beaucoup à multiplier les lavages en diminuant la quantité d'eau utilisée chaque fois. Mieux vaut laver à fond et corriger les chiffres (Mestrezat). Quant au permanganate, il faudra le préserver de la lumière, des matières organiques, et le titrer avant chaque dosage.

Malgré tout, le dosage du Ca sérique reste délicat et nombre des chiffres apportés par certains auteurs mériteraient d'être révisés.

TROISIÈME PARTIE

EXPERIMENTATION

Nous avons recherché si l'exposition aux rayons ultra-violets entraînait une élévation de la calcémie sérique chez la lapine gravide.

Pour éviter l'obstacle opposé par les pigments aux radiations et opérer sur des sujets comparables au point de vue de la coloration, nous avons expérimenté sur des lapines albinos.

Nous n'avons pu, malheureusement, nous procurer que neuf lapines albinos, d'âge et de poids différents (de 1.650 gr. environ à 4.300 gr.)

Aucune de ces lapines (excepté la huitième) n'était pleine au début de l'expérience. En effet, la 1 avait accouché 44 jours auparavant, la 6 la veille, et elles avaient été isolées aussitôt post-partum. La 5 et la 7 étaient déjà isolées 40 jours avant le début de l'expérience, la 2 et la 4, 27 jours seulement auparavant, mais on se rendait compte, par le palper, qu'elles n'étaient pas pleines. La 8 n'a été amenée que quinze jours avant le début de l'expérience : la non gravidité n'était pas certaine. Néanmoins, nous avons dû commencer notre expérience, ayant déjà passé longtemps à réunir ces lapines.

Les n^{os} 1, 2, 3, 6, 7, 8 sont restées avec des mâles du 16 au

20 mai, et il y avait lieu de croire que la plupart seraient fécondées. Les nos 4, 5 et 9 ont servi de témoins.

Toutes, sauf la 1 et la 6, ont été soumises au même régime alimentaire (légumes et 40 gr. d'avoine environ par tête et par jour, distribution proportionnée à la taille). La 1 et la 6 recevaient une quantité légèrement supérieure de légumes, mais jamais d'avoine (l'avoine contient beaucoup plus de Ca et un peu plus de P que la plupart des légumes de la saison actuelle (2)). Jusqu'au 19 mai, le régime alimentaire a été identique pour toutes les lapines. C'est alors, seulement, que nous avons établi une distinction entre la 1 et la 6, et le reste des lapines. A partir du 20 mai a commencé l'irradiation.

Nous avons employé la lampe de quartz à vapeurs de mercure, mise à notre disposition par M. le Professeur Derrien. C'est une lampe à allumage automatique, type H. George, fonctionnant sur un circuit continu, à 115 volts.

Nous n'avons irradié que les nos 1, 2, 3, 6, d'une manière toujours identique. Les lapines se trouvaient à 50 cm. de distance du foyer lumineux et étaient enfermées dans une cage en fil de fer à mailles très larges.

Durée de l'irradiation. — Nous avons commencé par 2 minutes pour arriver à 20 au bout de la première semaine, à 45 au milieu de la deuxième semaine, chiffre journalier que nous avons ensuite maintenu à peu près exactement. L'irradiation n'avait pas lieu le lendemain de la prise de sang. Elle a cessé le 21 juin.

Une fois pas semaine avait lieu la prise de sang. La première fois (17 avril), nous avons voulu prendre le sang à la veine marginale de l'oreille : il nous a été très difficile, sur certaines lapines, et impossible sur d'autres, de prélever 10 cc. de sang à l'oreille. Le dosage ne portant pas sur des

quantités de sérum égales, et parfois sur des quantités trop minimes, n'a été d'aucune valeur, et nous ne le présenterons pas. Il nous eût renseignés sur le taux de la calcémie avant l'irradiation. Heureusement, les lapines témoins ont permis de suppléer à cette lacune.

Aux prélèvements suivants, nous avons puisé dans les carotides : deux fois à l'une et trois fois à l'autre. On recueille ainsi bien plus commodément et surtout plus vite de grandes quantités de sang, mais c'est une petite opération qui influe peut-être sur l'état général de l'animal et trouble sa nutrition, au moins quelques jours. De plus, malgré notre asepsie, nous avons vu se produire deux fois un abcès qui a pu retentir sur la santé générale de la lapine qui en était atteinte. Enfin, si la technique est simple, néanmoins, il nous est arrivé de perdre plusieurs sujets par hémorragie (la 8, la 3, la 6 et la 7). Ayant ainsi perdu la 3 dès la première saignée, nous l'avons remplacée par la 7, à qui nous avons transféré son numéro. La nouvelle 3, avant ce changement, n'était pas irradiée. Changeant de catégorie, elle a été exposée aux rayons ultraviolets, de telle sorte qu'elle y fût soumise aussi longtemps en une semaine que la 1, la 2 et la 6 en deux. On pouvait donc espérer voir se produire brusquement chez elle une élévation de la calcémie.

La 1 est morte d'une affection pulmonaire, la 9 de cachexie, la 5 pour une cause inconnue.

La 3 a constamment présenté de la diarrhée, la 2 du 20 mai au 7 juin.

L'accouchement de la 6 s'est produit le 14 juin, celui de la 8 le 1er juin. Aucune autre lapine n'était fécondée.

Pour nos dosages, nous avons suivi la méthode P. Cristol ([66]), après l'avoir longuement expérimentée, surtout sur des sérums humains pathologiques : nous avons trouvé

dans ces cas de 91 à 175 milligr. de Ca pour 1.000. En traitant à plusieurs reprises la même quantité d'un sérum donné, nous avons parfois retrouvé à peu près les mêmes chiffres. Ainsi, 10 cc. d'un même sérum, à quelques jours d'intervalle, nous ont donné 105 milligr., 107, 98, 99, 91. Mais il faut dire que ce cas a été le plus favorable et que nous n'observions pas d'ordinaire la même constance. D'une manière générale, les chiffres obtenus étaient plus forts que les chiffres donnés par les auteurs. Nous avons essayé, au début, de retrouver une quantité connue de Ca ajoutée à un sérum donné, mais nous ne disposions pas alors d'une solution parfaitement titrée de Ca. Nous avons pu le faire dans de meilleures conditions par la suite.

Sur nos lapines, nous avons toujours prélevé, dès la seconde saignée, un peu plus de 20 cc. de sang. Une fois le caillot décollé, on laissait reposer le sang, au frais, toute la nuit, on décantait le lendemain et on centrifugeait quand c'était nécessaire. Nous avons toujours opéré sur 8 cc. de sérum. Les conditions du dosage ont toujours été les mêmes. Nous devons cependant signaler que dans les dosages du 24 mai nous avons employé, par erreur, des filtres ordinaires au lieu de filtres Durieux très pauvres en cendres, pour filtrer le liquide contenant le précipité d'oxalate de Ca, et que, dans le dosage du 3 juillet nous avons employé huit gouttes de soude au lieu de neuf, pour neutraliser le filtrat. Nous avons vérifié par des dosages comparatifs que la dernière de ces deux fautes ne modifie guère les résultats, tandis que la première fait aboutir à un résultat sensiblement trop fort.

Le tableau suivant renferme tous les résultats de nos dosages :

CALCÉMIE SÉRIQUE en mmgr. pour 1000 cc. de sérum

Numéro des lapines	IRRADIÉES								durée de l'irradiation	NON IRRADIÉES									
	Gravide		non gravides							Gravide		non gravides							
	6		1		2		3			8		4		5		9		3	
Régime	peu de Ca		peu de Ca		riche en Ca		riche en Ca			riche en Ca		riche en Ca		riche en Ca		riche en Ca		riche en Ca	
Dates	Ca	poids	Ca	poids	Ca	poids	Ca	poids		Ca	poids	Ca	poids	Ca	poids	Ca	poids	Ca	poids
24 Mai	(517		376		377				45'	434		352		492				490	
31 Mai	402	2100	373	2325	322	1700	336	2350	3 h. 43	313	4300	333	2500	345	3300	413	1650		
7 Juin	188	2100	240	2100	179	1750	137	2150	4 h. 30	219	3800	134	2420	133	3350	126	1540		
14 Juin	317	2240			377	1800	357	2240	4 h. 33		3600	327	2500	337	3000				
21 Juin	337	1875				1900	317	2375	3 h. 28	384	3650	344	2450						
3 Juillet					352		497		Fin total 16.59	364	3750								

N.-B. — Le poids des lapines est exprimé en grammes.

Ces chiffres ne nous renseignent guère sur l'influence des rayons ultraviolets sur la calcémie pendant la gestation. Tout au plus pourrait-on trouver que le taux du Ca a augmenté après l'accouchement chez la 6 et la 8. En vérité, pour avoir de bons résultats, nous avons eu trop peu de lapines fécondées ; trop souvent la recherche de la carotide ou la soustraction sanguine, ou un abcès, ou l'état diarrhéique ont dû altérer la nutrition générale de l'animal. Enfin, nous ignorons pourquoi nos chiffres présentent parfois tant d'écart entre eux et sont généralement supérieurs à tous ceux qu'indiquent les auteurs, notamment les auteurs américains ([30]). Nous avons, cependant, une fois retrouvé une grande partie du Ca que nous avions ajouté à du sérum : nous avions ajouté 0 milligr. 367 à 8 cc. de sérum et nous en avons retrouvé 0,314.

Pour contrôler nos résultats, nous avons dosé par la méthode de Widdows des sérums déjà dosés par nous, suivant la méthode précédente :

Méthode Cristol	Méthode Widdows (2 dosages.)
0 gr. 352 0/00	0,252 — 0,233
0 gr. 497	0,160 — 0,150
0 gr. 364	0,214 — 0,211

Soit, parfois, une différence de plus du double; 0 *milligr.* 734 *de Ca ajoutés au deuxième sérum dosé, ont été exactement retrouvés par la méthode de Widdows* (on employait cette méthode pure, sauf qu'on supprimait les centrifugations).

CONCLUSIONS

L'expérience est à reprendre sur un plus grand nombre d'animaux, et de préférence sur des animaux plus gros, tels que des chiennes, où l'on pourra soustraire de plus grandes quantités de sang, sans troubler l'état général. Il faudra espacer davantage les saignées: on choisira des animaux de poids et de couleur à peu près semblables. Quant au dosage lui-même, quelle que soit la méthode employée, il faudra éviter toutes les causes d'erreur que nous avons énumérées plus haut et contrôler soigneusement et fréquemment les résultats avec des solutions parfaitement titrées de sels de Ca ajoutées à du sérum. Ce n'est qu'ainsi qu'on pourra être assuré d'obtenir des chiffres exacts.

BIBLIOGRAPHIE

1 Weil et Guillaumin. — Le Calcium dans l'organisme humain. *Ann. de Méd.*, t. xiv.

2 Kœnig. — Chemie der menschlichen Nahrungsund-Genüssmittel, 1889-93, t. ii.

Gautier (A.). — Alimentation et régimes. Paris, 1908.

Lambling. — Les aliments, t. ix, 2e section, 2e fasc., livres 1 et 2 de l'*Encyclop de Frémy.*

3 Blathèrwick et Long (L.). — *Journal of Biological Chemistry*, t. 52, p. 125 sqq.

4 Gautier. — (*Cf.* n° 2).

5 *Compte Rendu Acad. Sc.*, t. 22, p. 356; t. 24, p. 486.

6 Manoussakis. — C. R. Ac. Sc., 8 avril 1924.

7 Chassevant. — Art Ca. Dict. Physiol., Ch. Richet.

8 Robert. — Thèse Paris, 1915.

9 Sherman et Hawley. — Journ. of. Biol. Chem., t. 53, p. 375 sqq., août 1922.

10 Hunt, Winter et Miller. — Journ. of. Biol. Chem., t. 55, p. 739 sqq., avril 1923.

11 —Vignes. — Physiol. obstétr. norm. et pathol., Masson, 1923.

12 Nuvoli. — Il policlinico. *Sez. Med. Rome*, 1er oct. 1923.

13 Parhon (M.). — C. R. Soc. Biol. Réun. Bucarest, t. 22, 1912, p. 620.

14 — Endocr., vii, p. 311-312, Mars 1923.

15 Sarvonat et Roubieu. — C. R. Soc. Biol., 27 déc. 1913, p. 713.

16 Gross et Underhill. — Journ. of. Biol. Chem., t. 54, sept. 1922, p. 105, sqq.

17 Sherman et Pappenheimer. — Journ. of experimental med., t. 34, p. 189, sqq., août 1921.

18 Brooker Mills. — *New-York Med. Journ.*, t. 118, n° 4, 15 août 1923.

19 Delille (Armand). — Rôle de la lumière solaire dans la prophylaxie et le Traitement du rachitisme. *Pr. Méd.*, 17 févr. 1923, p. 159.

20 Sherman. — *Journ. of. Biol. Chem.*, t. 14, p. 21, sqq., oct. 1920.

21 Givens et Macy. — Teneur en Ca et Mg du fœtus humain. *Journ. of. Biol. Chem.*, février 1922.

22 Cf. Michel. — Composition chimique de l'embryon et du fœtus aux différentes périodes de la la gestation. C. R. Soc. Biol., 1899, p. 423.

Hugounenc. — Composition minérale de l'enfant et loi de Bunge. C. R. Soc. Biol., 1899, p. 528.

23 Marshall. — *Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, n° 20, 17 nov. 1923.

24 Brubacker, cité par Morat et Doyon. Physiol., t. v.

25 Bar. — Leçons de pathol. obstétr., fasc. 2, 1907, p. 445.

26 Hoffstrom. — Observat. pendant six mois chez la femme. Obstétr., 1910.

27 Marquis. — Diagn. et rôle de la décalcif. gravid. Obstétr., 6 juin 1910, p. 562, sqq.

28 Widdows. — Calcémie durant la grossesse. *The Biochem. Journ.* (Cambridge), 1923, vol. 17, n° 1, p. 35, sqq.

29 Bogert et Plass. — Passage par le placenta. Taux du Ca et du Mg dans les sérums sanguins maternel et fœtal. *Journ. of Biol. Chem.*, 1923, t. 56, p. 297, sqq.

30 Clark. — Effet de l'ingestion ou de l'injection hypod. de Ca sur la calcémie du lapin. *Journ. of. Biol. Chem.*, t. 43, 1920, p. 19.

31 Richter-Quittner. — Wien. arch. f. inn. Med., 1921, t. II, p. 217.

32 Jansen. — Bioch Zeitschr., 1921.

33 Mazocco. — C. R. Soc. Biol. Réunion Buenos-Aires, 4 août 1921.

34 Martha Jones et Lilian Nye. — *Journ. of Biol Chem.*, t. 47, p. 321, sqq., juillet 1921.

35 Aloy. — Le Ca et le Mg chez les êtres vivants. Toulouse, 1897.

36 Mestrezat. — Solubilité de l'oxalate de chaux dans l'eau dans ses rapports avec les microméthodes de dosage du Ca dans le sang et les humeurs. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. v, n° 3, mars 1923.

37 Munoz. — C. R. Soc. Biol. Réun. Buenos-Aires, 1er sept. 1921.

38 Lamers. — Proportion de chaux dans le sang humain et spécialement chez la femme. Méthode pratique pour la déterminer quantitativement. Gebürtschilfe, 1912, t. 71, p. 392.

39 Kehrer. — Arch. Gynaek, 1920, 112, p. 487.

40 Meigs, Blatherwick et Cary. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1919, t. 37, p. 1.

41 De Wesselow. — The Lancet, 1922, t. II, 227.

42 Krebs et Briggs. — *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1923, v, 67.

43 Hess et Matzner. — *Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 1922-1923, t. 20, p. 75.

44 Cf. *Gazette des Hôpitaux*, 1923, n° 77.

45 Mac Cann et Barnett. — *Journ. of biol. Chem.*, t. 54, oct. 1922, p. 203-212.

46 Cf. *Klin. Wochenschrift.* Berlin, 15 oct. 1923.

47 Lesné, de Gennes et Guillaumin. — C. R. Acad. Sc., 28 juillet 1923. Action de la lumière sur les variations du Ca sanguin dans le rachitisme.

48 Pritchard. — Cité par la *Pr. Méd.*, 14 juillet 1923, p. 82.

49 Marfan. — Quatre leçons sur le rachitisme, 1923.

50 Lesné, de Gennes et Guillaumin. — C. R. Acad. Sc., 26 nov. 1923.

51 Lereboullet et Schreiber. — Maladies des enfants. *Paris Méd.*, 3 nov. 1923.

52 Hess, Unger et Pappenheimer. — *Journ. of Biol. Chem.* t. 50, janvier 1923, p. 77, sqq.

53 Hess. — Influence de la lumière dans la prophylaxie et le traitement du rachitisme. *The Lancet. Londres,* n° 5164, 19 août 1922.

54 Vignard, Mouriquand, Chassard et Bernheim. — Influence des rayons ultraviolets sur la précipitation du Ca dans les os rachitiques. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 15 mai 1923.

55 Dorlencourt. — Action eutrophique des rayons ultraviolets chez l'enfant rachitique. Soc. de Pédiatrie, 20 nov. 1923.

56 Bayle. — Sur la photothérapie. Thèse de Lyon, 1900-1901, n° 156.

57 Denigès. — Chimie analyt. (Maloine), 1913, p. 141, 625, 882.

58 Kramer et Tisdall. — *Journ. of Biol. Chem.,* août 1921, t. 47, p. 475.

59 Halverson (John) et Bergeim (Olaf). — Le dosage des petites quantités de Ca, particulièrement dans le sang. *Journ. of Biol. Chem.,* t. 32, 20 sept. 1917.

60 Mariott et Howland (J.). — Une microméthode pour le dosage du Ca et du Mg dans le sérum sanguin. *Journ. of Biol. Chem.,* t. 32, 1917, 1er oct. 1917, p. 233.

61 Bigwood. — La concentration en ions Ca du plasma sanguin. *Bullet. de la Soc. de Chim. Biol.,* n° 2, février 1924.

62 Tisdall. — Note sur la méthode de Kramer et Tisdall pour le dosage du Ca dans de petites quantités de sérum. *Journ. of. Biol. Chem.,* t. 56, p. 439, 1923.

63 Kummer et Minkoff. — C. R. Soc. Biol. Réun. de Lyon, 7 nov. 1921.

64 Kramer et Howland. — Méthode pour doser le Ca sanguin dans de petites quantités de sérum sanguin. *Journ. of Biol. Chem.*, t. 43, 1920, p. 35.

65 Stolte. — *Bioch. Z.*, 1911, xxxv, 104.

66 Cristol (Paul). — Procédé simple et rapide de dosage du Ca dans les liquides albumineux. *Bullet. de la Soc. des Sc. Méd. et Biol. du Bas Languedoc*, 4 février 1921.

67 Mac Crudden. — *Journ. of Biol Chem.*, 1911-1912, t. 10, p. 187.

68 Hamburger. — *Zeitschrift für physiol. Chem.*, 1909, t. 59.

69 Lyman. — Méthode rapide pour le dosage du Ca dans le sang et le lait. *Journ. of. Biol. Chem.*, t. 29, p. 169, sqq. 1917.

70 — Calcémie chez l'homme. *Journ. of Biol. Chem.*, t. 30, 1917, p. 1.

71 Waard. — Cité par Herzfeld et Lubowski. Recherches clin. sur la calcémie sérique chez l'homme. *Deutsche Mediz. Wochenschrift*, t. 49, n° 19, 11 mai 1923.

72 Michaelis. — Manuel de technique de physico-chimie et spécialement de chimie des colloïdes... (microanalyse électrométrique du CaO sur un sel organique de Ca dont on ne possède qu'une très petite quantité. Masson, 1923, p. 185).

73 Meysenbug, Pappenheimer, Zucker et Murray. — Ca diffusible du sérum sanguin. Méthode de dosage. *Journ. of Biol. Chem.*, t. 47, 529, août 1921.

74 Jansen. — *Physiol. Chem.*, 1917-1918, n° 101, p. 176.

75 Dienes. — *Biochem. Z.*, 1919, n° 115, p. 131.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la thèse ayant pour titre:

Considérations sur le Calcium dans l'Organisme particulièrement pendant la Gestation.

Par M. Jean REVERDY.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 17 Juillet 1924.

Le Professeur,
GILIS.

Vu
Montpellier le 17 Juillet 1924.

Le Doyen,
EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 18 Juillet 1924.

Le Recteur.
Jules COULET.